

COMPRENDRE LES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES POUR MIEUX APPRÉHENDER LA PRISE EN CHARGE

Physiopathologie des arthropathies microcristallines

Guillaume Coiffier, Jean-David Albert

Service de rhumatologie, CHU de Rennes, hôpital Sud, 35203 Rennes Cedex 2, France.

guillaume.coiffier@chu-rennes.fr

Les arthropathies microcristallines sont des maladies consécutives aux dépôts de microcristaux au sein de l'articulation. Il s'agit de rhumatismes fréquents en médecine de premier recours. Les deux types de microcristaux les plus fréquemment rencontrés sont : les cristaux d'urate monosodique, responsables de la goutte, et ceux de pyrophosphate de calcium, responsables du rhumatisme associé à la chondrocalcinose (maladie à cristaux de pyrophosphate de calcium).

De l'hyperuricémie à la maladie goutteuse

La formation de cristaux d'urate monosodique dépend de plusieurs facteurs physico-chimiques : la concentration d'acide urique, la température et le pH. Au-delà de 60 mg/L (360 µmol/L), l'acide urique cristallise et se dépose dans les tissus. La peau et les articulations distales des membres ont des températures et un pH plus bas que les autres tissus de l'organisme, expliquant la répartition des tophus et des arthropathies goutteuses (par exemple au pied). L'hyperuricémie chronique est une condition indispensable à la survenue du phénotype clinique goutteux.

Physiopathologie de l'hyperuricémie

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines, qui ont une double origine (fig. 1) : exogène par l'alimentation (environ un tiers) et endogène par dégradation au niveau hépatique de l'adénosine et de la guanine entrant dans

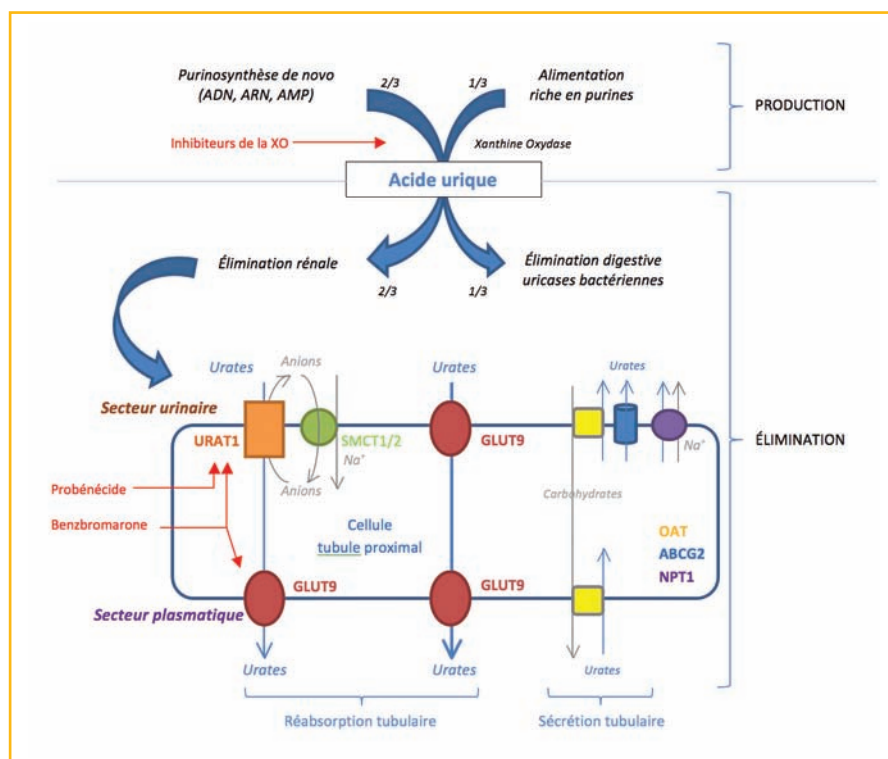


FIGURE 1 Métabolisme de l'acide urique. La production de l'acide urique résulte d'une production endogène (purinosynthèse *de novo*) et de l'apport alimentaire. L'élimination principale de l'acide urique se fait par voie rénale par filtration glomérulaire puis régulée au niveau du tubule proximal selon des mécanismes de réabsorption et sécrétion. Il existe deux grandes voies de réabsorption. URAT1 réabsorbe l'urate en échange d'un anion (chlore, lactate, pyrazinoate) et nécessite l'action synergique de SMCT 1/2. URAT1 est bloqué par les différents médicaments uricosuriques. GLUT9 est la voie majeure de réabsorption des urates, plus efficace qu'URAT-1. Ils sont bloqués à 90 % par la benzbromarone et à 50 % par le losartan. En rouge, cible des médicaments hypo-uricémiants disponibles. ABCG2 : ATP-binding cassette sub-family G member 2 ; NPT1 : SLC17A1 protein ; OAT : organic anion transporter ; SMCT : Na+ coupled monocarboxylate cotransporter ; URAT1 : urate transporter-1 ; XO : xanthine oxydase.

la composition de l'ARN, l'ADN et l'AMP cyclique présents dans les cellules (environ deux tiers). Le gène codant l'urate oxydase (ou uri-

case), enzyme capable de catalyser l'acide urique en allantoiné (facilement éliminée), existe dans l'espèce humaine mais n'est pas fonctionnelle. Sa fonction a été perdue au

cours des premières étapes de l'évolution des primates pour des raisons inconnues. Le pool miscible d'acide urique produit est éliminé pour environ deux tiers sous forme inchangée par le rein dans les urines, et pour environ un tiers au niveau digestif sous l'action de l'urate oxydase des bactéries coliques.

L'élimination rénale de l'acide urique est complexe et résulte d'un équilibre entre filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion par le tubule proximal. Plusieurs cotransporteurs de l'acide urique sont impliqués dans la réabsorption et la sécrétion par le tubule proximal (fig. 1). Un polymorphisme génétique de ces cotransporteurs est fréquemment mis en évidence dans les populations goutteuses (en particulier pour GLUT9 et ABCG2). De plus, la connaissance de ces cotransporteurs a permis d'expliquer l'action de médicaments hyperuricémiants comme le pyrazinamide, ou de facteurs exogènes hyperuricémiants comme les sodas (apport de fructose). Ces cotransporteurs sont également la cible des traitements uricosuriques (benzbromarone, probénécide, losartan) et permettent de développer des médicaments ciblés (par exemple anti-URAT1). Si toute maladie goutteuse fait suite à une hyperuricémie chronique, seules 10 % des hyperuricémies chroniques sont responsables d'une maladie goutteuse. Certains facteurs sont protecteurs, notamment l'imprégnation estrogénique qui possède un effet uricosurique et explique la rareté de la goutte chez la femme non ménopausée. Il est possible que d'autres facteurs protecteurs soient encore inconnus.

Physiopathologie de l'accès aigu goutteux

La crise de goutte (ou accès aigu) résulte d'une interaction entre les cristaux d'urate monosodique et les synoviocytes (fig. 2). Elle entraîne une réaction de type auto-inflammatoire impliquant les acteurs cellulaires et moléculaires de l'immunité innée.

La libération articulaire des cristaux d'urate monosodique est favorisée par la

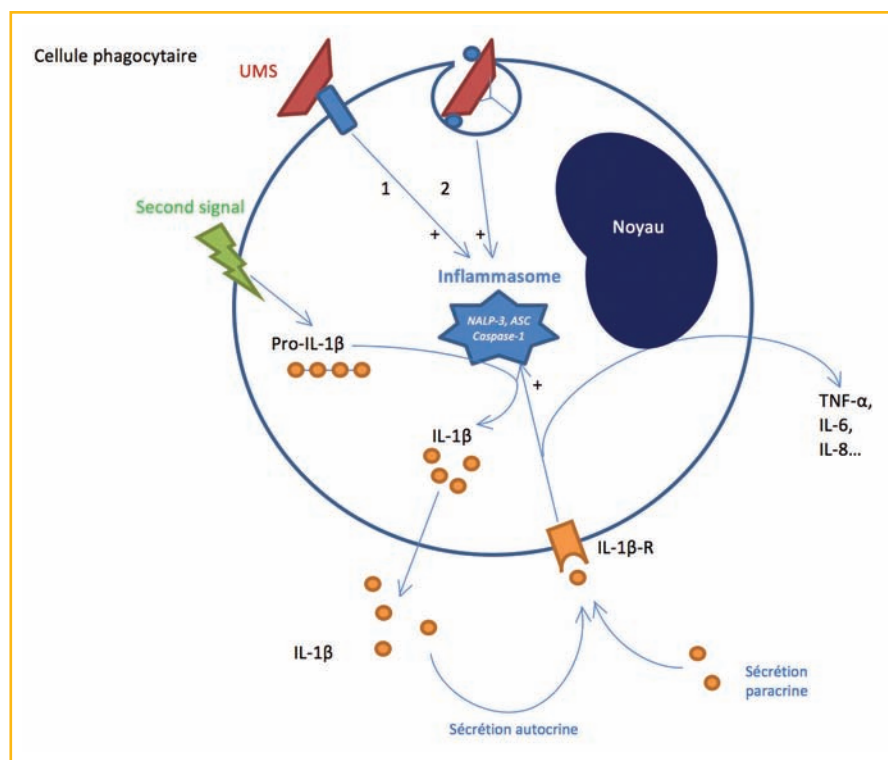


FIGURE 2 Mécanismes pro-inflammatoires mis en jeu lors de la crise aiguë goutteuse. Interaction entre les cristaux d'urate monosodique (UMS) et la cellule phagocytaire (synoviocyte-macrophage et/ou PNN) soit par interaction directe avec la membrane cellulaire via certains récepteurs membranaires (TLR 2/4) [voie 1], soit par phagocytose après mécanisme d'opsonisation via des immunoglobulines G ou des fractions du complément [voie 2]. Ces différentes interactions engendrent un signal intracellulaire responsable d'une activation d'un complexe enzymatique intracellulaire (NALP-3, ASC, caspase-1) appelé « inflammasome » indispensable à la transformation de la pro-interleukine 1 (pro-IL-1 β) accumulée dans le phagocyte préactivé par un second signal, en IL-1 β , cytokine pro-inflammatoire centrale de la crise de goutte. Ce phénomène va s'amplifier par fixation de l'IL-1 β produite de manière autocrine ou paracrine par les phagocytes environnants, à des récepteurs membranaires d'IL-1 β (IL-1 β -R) bêta à la surface des phagocytes et permettre la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) et chimiokines (IL-8, prostaglandines) permettant le recrutement d'autres cellules phagocytaires. ASC : Apoptosis-associated speck-like protein ; IL : interleukine ; NALP : NACHT, LRR and PYD domains-containing protein ; PNN : polynucléaire neutrophile ; TLR : Toll-like receptors ; TNF : tumor necrosis factor.

diminution rapide de l'uricémie, une variation de température et/ou de pH, un état de déshydratation ou un traumatisme direct articulaire.

Cependant, l'interaction seule du cristal d'urate monosodique avec une cellule phagocytaire ne suffit pas à déclencher une réaction inflammatoire. Elle nécessite l'intervention d'un second signal pour « préactiver » le phagocyte, comme par exemple la présence d'acides gras libres d'origine alimentaire.

L'interaction entre le cristal et le phagocyte préactivé induit un signal « danger »

responsable de l'activation intracellulaire d'un complexe pro-inflammatoire appelé « inflammasome » qui active à son tour des facteurs de transcription (NF κ B et AP-1) à l'origine d'une production de médiateurs pro-inflammatoires et de chimiokines comme la cyclo-oxygénase 2 (COX2), l'interleukine-1 β (IL-1 β), IL-8, le *tumor necrosis factor alpha* (TNF α). Ces molécules sont directement responsables des signes cliniques de l'accès goutteux : articulaires locaux (douleur, rougeur, chaleur et tuméfaction) et généraux (fièvre). ► suite p. 669

Examen du liquide articulaire

Jean-David Albert, Guillaume Coiffier

Service de rhumatologie, CHU de Rennes, hôpital Sud, 35203 Rennes Cedex 2, France.
jean-david.albert@chu-rennes.fr

L'examen du liquide synovial est un élément clé du diagnostic étiologique en cas de suspicion d'arthrite microcristalline. L'intérêt est double : confirmer le diagnostic d'arthrite, et orienter le diagnostic étiologique.

Le diagnostic d'arthrite est établi lorsque le liquide articulaire est inflammatoire. Le caractère inflammatoire du liquide synovial est immédiatement suspecté devant un aspect macroscopique trouble (fig. 1).¹ L'utilisation d'une bandelette urinaire réactive permet de détecter la présence de leucocytes dans le liquide au cabinet du médecin ou au chevet du patient.² L'examen cytologique du liquide reste indispensable : une cellularité supérieure à 2 000 éléments nucléés par mm³ signe le caractère inflammatoire du liquide synovial.

Le diagnostic étiologique d'une arthrite microcristalline est apporté par la mise en évidence de cristaux d'urate monosodique en cas de goutte, de pyrophosphate de calcium en cas de chondrocalcinose articulaire. La détection de ces cristaux peut se faire sans préparation sur une goutte de liquide

à l'état frais avec un microscope optique.³

La nature des cristaux est déduite de leur forme et par l'utilisation d'un filtre de polarisation et de compensation qui permet de préciser leur biréfringence. Les cristaux de pyrophosphate de calcium ont souvent la forme d'un parallélépipède, et sont faiblement et positivement biréfringents. Les cristaux d'urate monosodique ont le plus souvent une forme allongée, et effilée, et sont fortement et négativement biréfringents (fig. 2).

La détection des cristaux reste possible même à distance du début d'une crise d'arthrite aiguë, et permet ainsi un diagnostic d'arthropathie microcristalline tant qu'il persiste un épanchement articulaire, même de faible abondance.

En revanche, les cristaux d'apatite ne sont pas mis en évidence par l'examen microscopique optique de routine ; leur détection nécessite une coloration particulière (rouge alizarine) ou l'utilisation d'un microscope électronique.

Le liquide doit aussi toujours faire l'objet d'une recherche bactériologique par examen direct après coloration de Gram et mise en culture, la coexistence d'une arthrite microcristalline et septique étant possible. •

Note technique

La ponction de liquide articulaire peut être réalisée en cabinet de consultation avec certaines précautions. L'asepsie cutanée (détergence et désinfection) doit être rigoureuse, le matériel (aiguille et seringue) stérile et à usage unique. Une technique « sans contact » doit être appliquée : une fois la peau désinfectée, le point de ponction ne doit plus être touché par les doigts de l'opérateur, et l'aiguille montée sur une seringue introduite immédiatement après ouverture de l'emballage et dépose du capuchon stérile. Des gants protègent l'opérateur d'une piqûre accidentelle. Le prélèvement doit être acheminé sans délai au laboratoire dans un tube ou un pot sec et stérile. En cas de contamination du liquide par du sang (ponction traumatique ou hémarthrose), un tube supplémentaire contenant un anticoagulant empêche la formation de caillot et permet d'obtenir un décompte cellulaire du prélèvement.

G. Coiffier déclare des interventions ponctuelles pour Abbvie, Actelion, MSD, Pfizer et UCB, et avoir été pris en charge lors de congrès par Abbvie, Actelion, MSD et UCB.

J.-D. Albert déclare des interventions ponctuelles pour Pfizer, Abbvie et Roche-Chugai et avoir été pris en charge lors de congrès par Pfizer, Abbvie et Roche-Chugai et UCB.



FIGURE 1 Aspect macroscopique de deux prélèvements synoviaux. Le liquide synovial de gauche apparaît citrin, il est de type mécanique (ici lors d'une poussée congestive d'arthrose). Celui de droite est trouble, de type inflammatoire (ici lors d'une arthrite aiguë microcristalline). Collection Dr J.-D. Albert

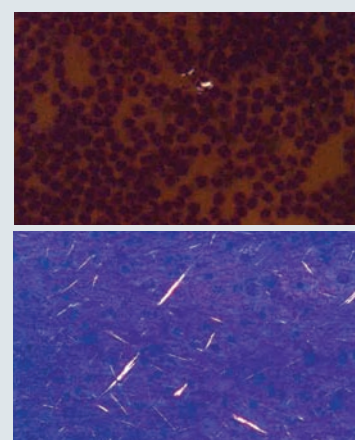


FIGURE 2 Aspect microscopique de cristaux d'urate de sodium (bas) et pyrophosphate de calcium (haut). Coloration MGG ; grossissement x 400. Courtoisie du Dr N. Stock, service d'anatomie et cytologie pathologiques Pôle cellules et tissus, CHU Pontchaillou, Rennes.

RÉFÉRENCES

1. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:137-69.
2. Coiffier G, Pollet S, Albert JD, Perdriger A, Guggenbuhl P, Chales G. Usefulness and limitations of rapid urine dipstick testing for joint-fluid analysis. *Prospective single-center study of 98 specimens.*
3. Pollet S, Coiffier C, Albert JD, Guggenbuhl P, Chales G, Perdriger A. Concordance between fresh joint fluid analysis by the rheumatologist and joint fluid analysis at the laboratory: Prospective single-center study of 180 samples. *Joint Bone Spine* 2015 jan 31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.11.005>.

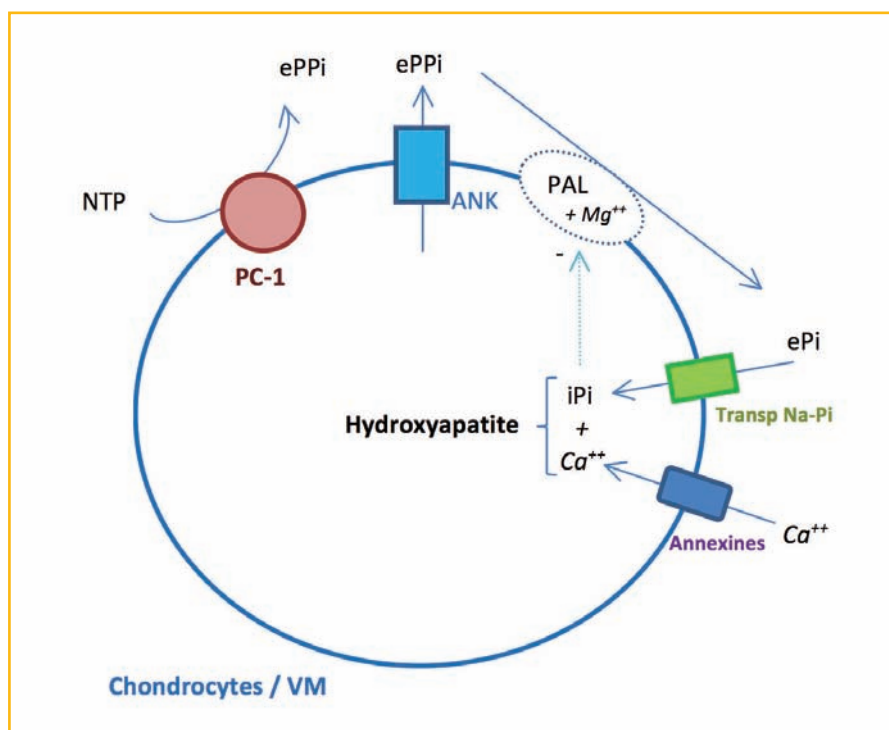


FIGURE 3 Mécanisme de formation des cristaux de pyrophosphate de calcium (PPC). La production de cristaux de PPC résulte d'une augmentation des pyrophosphates inorganiques extracellulaires (ePPI) et de calcium extracellulaire. Les PPI résultent de la dégradation d'un nucléotide triphosphates (NTP) par la PC-1 en nucléotide monophosphate + PPI intracellulaire (iPi) dont le passage extracellulaire dépend de la protéine ANK. La concentration d'ePPI est régulée par l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) et de son cofacteur qu'est le magnésium (Mg^{++}) qui dépend de la concentration intracellulaire de phosphate inorganique (iPi).

►► suite de la p. 667 Ce phénomène s'amplifie et s'auto-entretient par l'action autocrine et paracrine de l'IL-1 β qui se fixe sur des récepteurs exprimées à la surface des phagocytes, expliquant la durée classique de 7 à 15 jours des symptômes de l'accès goutteux.

La grande efficacité clinique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs de la cyclo-oxygénase), et des biothérapies anti-IL-1 β (anakinra et canakinumab) sur la crise de goutte s'explique par leur effet inhibiteur des médiateurs inflammatoires impliqués dans la goutte. La colchicine agit en inhibant la polymérisation des tubulines, indispensables à la formation et à la stabilité du complexe enzymatique de l'inflammasome.

Chondrocalcinose

La chondrocalcinose est une entité radio-

graphique caractérisée par la visualisation radiographique de dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium (radio-opaques) au sein des fibrocartilages et des cartilages hyalins. Le rhumatisme à dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium peut s'exprimer par une symptomatologie polymorphe. Il peut s'agir de tableaux cliniques de type polyarthrose, d'accès aigus pseudo-goutteux ou chroniques, mono-, oligo- ou poly-articulaires.

Sa physiopathologie est encore incomplètement connue, même s'il existe de plus en plus de données permettant d'appréhender la place de certains acteurs impliqués dans la pathogénie de la chondrocalcinose (fig. 3).

La formation de pyrophosphate de calcium est sous la dépendance de cellules minéralo-compétentes que sont les ostéoblastes, chondrocytes et odontoblastes.

Les chondrocytes produisent les molécules constituant la matrice extracellulaire et des vésicules matricielles qui sont à l'origine des foyers de minéralisation. Les vésicules matricielles sont produites par les chondrocytes hypertrophiques et/ou vieillissant à partir d'un « bourgeonnement » de la partie externe de la membrane cellulaire, riche en phospholipides, annexines (canaux calciques), cotransporteur sodium-phosphate inorganique, protéine ANK (transporteur des pyrophosphates inorganiques) et contenant un matériel enzymatique (phosphatase alcaline) capable de générer le foyer de minéralisation dans la matrice extracellulaire.

Physiologiquement, les foyers de minéralisation primaires se développent au sein des vésicules matricielles, après saturation en calcium et phosphate inorganique responsable de la nucléation de l'hydroxyapatite. Ce phénomène est inhibé en partie par le pyrophosphate inorganique extracellulaire.

Schématiquement, la production de pyrophosphate inorganique dépend de l'hydrolyse extracellulaire des nucléotides triphosphates par des phosphatases (PC-1) en nucléotides monophosphates et pyrophosphate inorganique, lui-même hydrolysé en deux molécules de phosphate inorganique sous l'action de la phosphatase alcaline et de son cofacteur, le magnésium. La protéine ANK permet de transporter les pyrophosphates inorganiques du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Aussi, un déficit d'activité de la phosphatase alcaline entraîne une diminution de l'hydrolyse des pyrophosphates inorganiques et favorise la production de pyrophosphate de calcium dans la matrice extracellulaire expliquant l'augmentation de prévalence de la chondrocalcinose au cours de l'hypophosphatasie et l'hypomagnésémie.

Une mutation activatrice du gène codant la protéine ANK a été décrite dans des cas de chondrocalcinose familiale.

Les mécanismes expliquant l'augmentation de production des pyrophosphates de calcium au cours de l'hyperparathy-

roïdie primitive sont moins bien connus, mais sembleraient surtout liés à l'hypercalcémie chronique. Une action directe de la parathormone (PTH) sur le chondrocyte hypertrophié est également possible, car il exprime le récepteur à la PTH à sa surface.

En plus des mécanismes induisant une augmentation de la production de pyrophosphate de calcium articulaire se pose la question de leur implication dans la pathogénie de l'arthrose et de la sénescence cartilagineuse.

Épidémiologiquement, il est bien connu qu'arthrose et chondrocalcinose ont une

prévalence qui augmente avec l'âge et que les formes d'arthroses destructrices et sévères se voient volontiers à la suite de chondrocalcinose. Il a également été rapporté que les cristaux de pyrophosphate de calcium augmentent la production de monoxyde d'azote (NO), de MMP-13 (protéines du catabolisme de la matrice cartilagineuse) et de PGE-2 (prostaglandines pro-inflammatoires) par les chondrocytes et synoviocytes au cours de gonarthroses chez l'homme. Néanmoins, il est actuellement impossible de savoir si la présence de cristaux de pyrophosphate de calcium est la cause ou

la conséquence d'une arthropathie dégénérative.

Enfin, les cristaux de pyrophosphate de calcium peuvent induire une réaction inflammatoire aiguë proche de celle de la goutte, mettant en jeu l'inflammasome selon des mécanismes similaires. La nature du second signal est cependant méconnue, même si cliniquement ces arthrites aiguës surviennent dans des contextes infectieux (pyélonéphrites, prostatites, pneumonies) ou de pathologies viscérales aiguës (œdème aigu du poumon cardiogénique, syndrome coronaire aigu...). •

G. Coiffier déclare des interventions ponctuelles pour AbbVie, Actelion, MSD, Pfizer et UCB, et avoir été pris en charge lors de congrès par AbbVie, Actelion, MSD et UCB.
J.-D. Albert déclare des interventions ponctuelles pour Pfizer, AbbVie et Roche-Chugai et avoir été pris en charge lors de congrès par Pfizer, AbbVie et Roche Chugai et UCB.

RÉSUMÉ Physiopathologie des arthropathies microcristallines

Les arthropathies microcristallines sont des maladies consécutives aux dépôts de microcristaux au sein de l'articulation. La formation de cristaux d'urate monosodique dépend de plusieurs facteurs physicochimiques : la concentration d'acide urique, la température et le pH. Au-delà de 60 mg/L (360 µmol/L), l'acide urique cristallise et se dépose dans les tissus. L'hyperuricémie chronique est une condition indispensable à la survenue d'une arthropathie goutteuse. Les mécanismes de l'hyperuricémie et des accès inflammatoires sont décrits ainsi que leurs implications thérapeutiques. La chondrocalcinose est une entité radiographique caractérisée par la visualisation radiographique de dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium au sein des cartilages. Le rhumatisme à dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium peut s'exprimer par une symptomatologie polymorphe, constituée de polyarthrose, d'accès aigus pseudogoutteux ou chroniques, mono-, oligo- ou poly-articulaires. Sa physiopathologie est encore incomplètement connue, même s'il existe de plus en plus de données permettant d'appréhender la place de certains acteurs impliqués dans la pathogénie de la chondrocalcinose.

SUMMARY Gout and and calcium pyrophosphate crystal arthropathies: pathophysiology

Microcrystalline arthropathies are consecutive to microcrystals formation and deposition within the joint. The formation of monosodium urate crystals depends on many physico-chemical factors: the concentration of uric acid, the temperature and pH. Beyond 60 mg/L (360 µmol/L), uric acid crystallizes in tissues. Chronic hyperuricemia is a necessary condition for the occurrence of gouty arthropathy. The mechanisms of hyperuricemia and inflammatory access and their therapeutic implications are described. Chondrocalcinosis is a radiographic entity characterized by deposits of calcium pyrophosphate crystals (CPP) within the fibrocartilage or hyalin cartilage. CPP arthropathies symptomatology is polymorphic and likely resemble in primary osteoarthritis, pseudo-gout acute attacks, or chronic mono-, oligo- or polyarthritides. Its pathophysiology remains incompletely understood, although there is growing knowledge on the place of some actors involved in the pathogenesis of chondrocalcinosis, described in the article.

RÉFÉRENCES

1. Chales G. Coiffier G. Mécanismes de régulation de l'uricémie pendant la crise de goutte et en dehors. *Réalités Rhumatol* 2011;40:5-11.
2. Ea HK. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhum* 2011;78:S103-S108.
3. Lioté F. Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Rev Rhum* 2011;78:S122-S128.
4. Abhishek A, Doherty M. Pathophysiology of articular chondrocalcinosis--role of ANKH. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:96-104.
5. Liu YZ, Jackson AP, Cosgrove SD. Contribution of calcium-containing crystals to cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1333-40.



HIPPOCRATE,
le film

En version DVD ou BLU-RAY sur larevuedupraticien.fr/hippocrate